

06.11.03

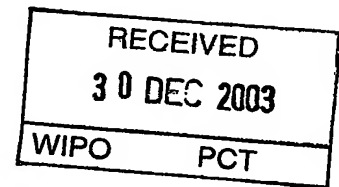
日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年11月6日  
Date of Application:

出願番号 特願2002-322172  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2002-322172]



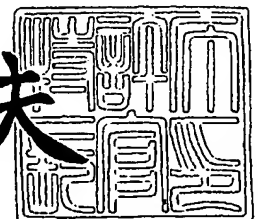
出願人 株式会社クラレ  
Applicant(s): 日産化学工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 A5643

【提出日】 平成14年11月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D317/10  
C07D319/06

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 長嶋 謙介

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 福本 隆司

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 林原 太津彦

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 鳥原 正浩

【特許出願人】

【識別番号】 000001085

【氏名又は名称】 株式会社クラレ

【特許出願人】

【識別番号】 000003986

【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9712298

【プルーフの要否】 要

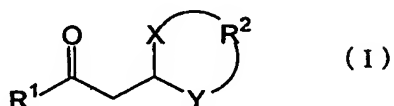
【書類名】 明細書

【発明の名称】  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、 $R^2$ は置換基を有していてもよいアルキレン基、アリーレン基またはアラルキレン基を表し、XおよびYは同一または異なってそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

【請求項 2】  $R^2$ が置換基を有していてもよい炭素数 2～6 のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求項 1 に記載の  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

【請求項 3】  $R^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $R^2$ がエチレン基、トリメチレン基または 2-メチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求項 2 に記載の  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

【請求項 4】  $R^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $R^2$ がエチレン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である請求項 1 に記載の  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

【請求項 5】 一般式 (II)

【化 2】



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、Mはアルカリ金属を表す。)

で示される金属アルコキシド化合物と、一般式 (III)

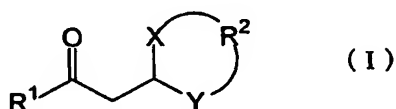
## 【化3】



(式中、 $\text{R}^2$ はアルキレン基、アリーレン基またはアラルキレン基を表し、XおよびYはそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される化合物を酸の存在下に反応させることを特徴とする一般式 (I)

## 【化4】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、XおよびYは上記定義のとおりである。)

で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体の製造方法。

【請求項6】  $\text{R}^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $\text{R}^2$ が炭素数2～6のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求項5に記載の製造方法。

【請求項7】  $\text{R}^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $\text{R}^2$ がエチレン基、トリメチレン基または2-メチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である請求項6に記載の製造方法。

【請求項8】  $\text{R}^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $\text{R}^2$ がエチレン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である請求項5に記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、 $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体およびその製造方法に関する。本発明により得られる  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体は、医薬・農薬などの合成中間体、例えばコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の阻害剤として知られるキノリン系メバロノラクトン誘導体の合成中間体として有用である。

## 【0002】

**【従来の技術】**

従来、 $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体としては、3-シクロプロピル-1,1-ジエトキシ-3-オキソプロパンが知られており、その製造方法としては、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトンと、硫酸存在下にエタノールと反応させる方法が知られている（非特許文献1参照）。

**【0003】****【非特許文献】**

[ウクル・キム・ツー (Ukr. Khim. Zh.)、第42巻、第4号、407頁 (1976年)]

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

しかし、上記の3-シクロプロピル-1,1-ジエトキシ-3-オキソプロパンは安定性が低く、例えば塩基性条件下ではエトキシ基がベータ脱離、エノール化し、また酸性条件下ではアセタール部位が容易に加水分解しやすいという問題があった。そのため、この化合物を原料として使用する場合には、分解を起こし、目的化合物の収率が低下するなどの問題点を有している。

したがって、本発明が解決すべき課題は、酸性条件下で安定な $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体を提供すること、および該 $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体を工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

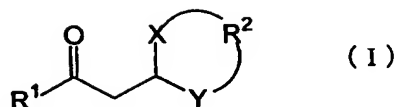
**【0005】****【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、鋭意検討の結果、酸性条件下で安定な $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体を見出し、該化合物を工業的に有利に製造する方法を確立した。

本発明の構成は、以下のとおりである。

**(1) 一般式 (I)****【0006】**

## 【化5】



## 【0007】

(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、 $R^2$ は置換基を有していてもよいアルキレン基、アリーレン基またはアラルキレン基を表し、XおよびYは同一または異なってそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

(2)  $R^2$ が置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である上記(1)の  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

(3)  $R^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $R^2$ がエチレン基、トリメチレン基または2-メチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である上記(2)の  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

(4)  $R^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $R^2$ がエチレン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である上記(1)の  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体。

(5) 一般式 (II)

## 【0008】

## 【化6】



## 【0009】

(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、Mはアルカリ金属を表す。)

で示される金属アルコキシド化合物と、一般式 (III)

## 【0010】

## 【化7】



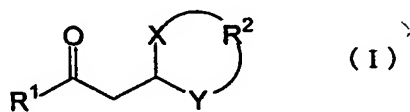
## 【0011】

(式中、 $\text{R}^2$ はアルキレン基、アリーレン基またはアラルキレン基を表し、XおよびYはそれぞれ酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される化合物を酸の存在下に反応させることを特徴とする一般式 (I)

## 【0012】

## 【化8】



## 【0013】

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、XおよびYは上記定義のとおりである。)

で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体の製造方法。

(6)  $\text{R}^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $\text{R}^2$ が炭素数2～6のアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である上記(5)の製造方法。

(7)  $\text{R}^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $\text{R}^2$ がエチレン基、トリメチレン基または2-メチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である上記(6)の製造方法。

(8)  $\text{R}^1$ が置換基を有していてもよい環状のアルキル基であり、 $\text{R}^2$ がエチレン基であり、XおよびYがそれぞれ酸素原子および硫黄原子である上記(5)の製造方法。

## 【0014】

## 【発明の実施の形態】

一般式 (I) 中、 $\text{R}^1$ で示されるアルキル基としては直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、



イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基などが、また、好ましくは炭素数3～6の環状のアルキル基（以下、「シクロアルキル基」、という。）、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基、p-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～10のアリール基などが挙げられる。また、シクロアルキル基の場合、さらにメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などの好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分岐状のアルキル基で置換されていてもよい。

#### 【0015】

R<sup>2</sup>で示されるアルキレン基としては、好ましくは炭素数2～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基、例えばエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基などが挙げられる。なかでも、エチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基がとくに好ましい。

R<sup>2</sup>で示されるアリーレン基としては、好ましくは炭素数6～10のアリーレン基、例えばo-フェニレン基、2, 3-ナフタレンジイル基などが挙げられる。

R<sup>2</sup>で示されるアラルキレン基としては、アルキレン部分に好ましくは炭素数2～6のアルキレン基を有し、アリーレン部分に好ましくは炭素数6～10のアリーレン基を有するアラルキレン基、例えば1, 2-ベンゾ-2-プテン基、2, 3-ナフト-2-プテン基などが挙げられる。

一般式(I)中、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいシクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>がエチレン基、トリメチレン基または2-メチルトリメチレン基であり、XおよびYがともに酸素原子であるか、それぞれ酸素原子および硫黄原子である化合物がとくに好ましい。

#### 【0016】

一般式 (I) の化合物としては、

2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン、

2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキソラン、

2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-4-メチル-1, 3-ジオキソラン、

2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1-オキサ-3-チオラン

2-アセトニル-5-メチル-1, 3-ジオキサン、

2-アセトニル-4-メチル-1, 3-ジオキソラン、

2-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン、

2-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-4-メチル-1, 3-ジオキソラン、

などが挙げられる。

#### 【0017】

本発明における一般式 (I) の化合物の製造方法において、一方の原料化合物である一般式 (II) 中、 $R^1$ は上記と同様のものであり、また、Mで示されるアルカリ金属としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどが挙げられる。

また、他方の原料化合物である一般式 (III) の化合物としては、2-メチル-1, 3-プロパンジオール、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、(1, 2-、または1, 3-、または2, 3-)ブタンジオール、2-メルカプトエタノールなどが挙げられる。

反応は、一般式 (III) の化合物を一般式 (II) の化合物に対して、過剰に、例えば、1.5~4.0モル倍程度使用して行うのが好ましい。

#### 【0018】

また、本発明の製造方法において用いられる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、過塩素酸などの鉱酸；酢酸、プロピオン酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、シュウ酸

、グリコール酸またはその水和物もしくはその塩などの有機酸；三フッ化ホウ素、塩化亜鉛、塩化チタンなどのルイス酸などが挙げられる。これらの酸は単独で用いても、2種以上を混合して用いてもよい。酸の使用量は、使用する金属アルコキシド化合物（II）に対して1当量以上あればよく、反応速度、経済性の観点から、通常、1.2～5当量の範囲であるのが好ましい。

#### 【0019】

反応は有機溶媒の存在下に行うことができる。有機溶媒の種類は反応に影響を与えない限り特に制限はないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、またはこれらの混合溶媒が用いても良い。これらの有機溶媒の量に特に制限はないが、経済的な観点から使用する一般式（II）で表される化合物に対して100質量倍以下が好ましい。

反応温度は、使用する酸の種類、溶媒の種類などにより異なるが、通常、0～120℃の範囲であるのが好ましい。反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、1～10時間の範囲である。

#### 【0020】

本発明において原料として使用される金属アルコキシド化合物（II）、例えば、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン（特開昭49-124073号公報に記載の方法に従い合成することができる）。

本発明のβ-ケトアルデヒド誘導体は、例えば、酸存在下にアミノベンゾフェノン誘導体と反応させることによって、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の阻害剤として知られるキノリン系メバロラクトン誘導体などの合成中間体として有用なキノリンカルボアルデヒド誘導体を工業的に有利に製造することができるなど、医薬・農薬の合成中間体として広く利用することができる。

#### 【0021】

## 【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

## 実施例 1

2-メチル-1, 3-プロパンジオール 26.86 g (298 mmol) に硫酸 8.2 g (82 mmol) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 10 g (74.6 mmol) をメタノール 20 g に溶解した溶液を、25℃にて1時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を60℃に上昇させて1時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、上下層を分離した。得られた上層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサンが9.92 g含まれていた(収率72%)。この有機層を濃縮した後、50 Paにて91~92℃の留分を分留し、2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン 9.11 gを得た。

## 【0022】

トランス-2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz)  $\delta$ : 0.70 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)、0.86-0.92 (m, 2H)、1.04-1.09 (m, 2H)、1.95-2.00 (m, 1H)、2.86 (d,  $J=4.4$  Hz, 2H) 3.26 (t,  $J=11.6$  Hz, 2H)、4.03 (dd,  $J=11.8$  Hz, 4.7 Hz, 2H)、4.92 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H)

## 【0023】

シス-2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-5-メチル-1, 3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz)  $\delta$ : 0.86-0.92 (m, 2H)、1.04-1.09 (m, 2H)、1.28 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)、2.00-2.15 (m, 1H)、2.86 (d,  $J=4.4$  Hz, 2H)、3.79 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H)、3.96 (d,  $J=11.4$  Hz, 2H)、4

. 99 (t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H)

【0024】

実施例 2

エチレングリコール 17.88 g (298 mmol) に硫酸 8.2 g (82 mmol, 1.1 モル倍) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 10 g (74.6 mmol) をメタノール 20 g に溶解した溶液を、25℃にて1時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を60℃に上昇させて1時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、上下層を分離した。得られた上層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキソランが 8.77 g 含まれていた (収率 75%)。この有機層を濃縮した後、50 Pa にて 93~96℃の留分を分留し、2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキソラン 8.24 g を得た。

【0025】

2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキソラン  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz)  $\delta$ : 0.88-0.94 (m, 2H)、1.03-1.13 (m, 2H)、1.96-2.04 (m, 1H)、2.92 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 2H)、3.81-4.00 (m, 4H)、5.28 (t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H)

【0026】

実施例 3

プロピレングリコール 31.8 g (417 mmol, 2 モル倍) に硫酸 31.28 g (312 mmol, 1.5 モル倍) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 27.96 g (208.5 mmol) をメタノール 20 g に溶解した溶液を、25℃にて1時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を60℃に上昇させて1時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、上下層を分離した。得られた上層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ 2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキサンが 27.0 g 含まれていた。(収率 76%) この有機層を濃縮した後、

50 Paにて82~83℃の留分を分留し、2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキソラン26.22 gを得た。

#### 【0027】

2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz)  $\delta$ : 0.82-0.89 (m, 2H) 0.99-1.04 (m, 2H)、1.88-1.95 (m, 1H) 1.96-2.12 (m, 1H)、2.80 (dd,  $J=1.4\text{ Hz}$ ,  $J=5\text{ Hz}$ , 2H)、3.78 (t,  $J=12\text{ Hz}$ , 2H)、4.06 (dd,  $J=5\text{ Hz}$ ,  $J=12\text{ Hz}$ , 2H)、4.97 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 1H)

#### 【0028】

##### 実施例4

メルカプトエタノール46.8 g (400 mmol、2モル倍)に硫酸30.0 g (300 mmol、1.5モル倍)を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン26.8 g (200 mmol)をメタノール60 gに溶解した溶液を、25℃にて1時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を60℃に上昇させて1時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液40 gに加え、塩化メチルを加え上下層を分離した。得られた上層をさらに塩化メチレンにて3回抽出し、これを下層と合わせこの有機層を濃縮した。さらに50 Paにて99℃の留分を分留し、2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1-オキサー-3-チオラン8.96 g (収率28%)を得た。

#### 【0029】

2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1-オキサー-3-チオラン  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz)  $\delta$ : 0.88-0.96 (m, 2H)、1.06-1.10 (m, 2H)、1.93-2.00 (m, 1H)、2.96-3.06 (m, 4H)、2.26 (dd,  $J=6.0\text{ Hz}$ ,  $J=17\text{ Hz}$ , 1H)、3.72-3.89 (m, 2H)、4.30-4.37 (m, 1H)、5.43 (t,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H)

#### 【0030】

##### 【発明の効果】

本発明の  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (I) は酸性条件下においても安定であるため、各種の反応において合成原料ないし中間体として有利に用いることができ、目的とする化合物の収率向上に大いに寄与する。また、本発明の製造方法は、該  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (I) を工業的に有利に製造し得る点で有用である。

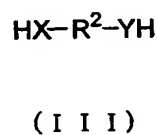
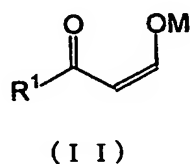
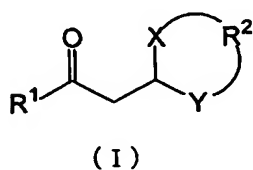
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 酸性条件下で安定な  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (I) を提供することおよび該  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (I) を工業的有利に製造し得る方法を提供すること。

【解決手段】 一般式 (II) で示される金属アルコキシド化合物と一般式 (III) で示される化合物を酸の存在下に反応させて、一般式 (I) で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体を製造する。

【化1】



(式中、各記号は明細書に記載のとおりである。)

【選択図】 なし



特願 2 0 0 2 - 3 2 2 1 7 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 8 5 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地

氏 名

株式会社クラレ

特願 2002-322172

出願人履歴情報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏 名

日産化学工業株式会社